初学者のためのバイオマテリアル

3. セラミックス系バイオマテリアル[†]

久森 紀之* 大塚 雄市**

Introduction of Biomaterials for Beginners

III: Ceramics Biomaterials

by

Noriyuki HISAMORI* and Yuichi OTSUKA**

Key words:

Ceramics Biomaterials, Bone and Joint, Bioactive, Bioinert, Alumina, Zirconia, Hydroxyapatite (HAp), Tricalcium phosphate (TCP)

1 はじめに

無機質のセラミックスは、非金属個体を意味します。非金属個体とは、酸化物や炭化物、窒化物などの物質を指します。結晶質か非晶質かは問わないので、無機ガラスもセラミックスの分類になります。加えて、石もセラミックスなので、セラミックスは石器時代から人類に多くの利益をもたらした材料であるといえます。その後、土を焼き固める土器が使われ、伝統的な“やきもの（焼き物）”がセラミックスの代表として今日まで知られています。これを、オールドセラミックスなどと称しています。焼き物は、非金属物質の粉体（粉末）を成形し、乾燥した後、焼成して得られる焼結体です。陶磁器のような伝統的なセラミックスの他に、セメントやガラスがあります。近年では、耐火・耐熱材料や構造材料などを用途とするファインセラックスまたはエンジニアリングセラミックスがあります。加えて、エレクトロニクス分野を支えるエレクトロセラミックス、医療分野を支えるバイオセラミックスがあります。

2 バイオマテリアルとしてのセラミックス系材料

セラミックス系バイオマテリアルの代用的な応用例を表1に示します。セラミックスバイオマテリアルの代表的な応用例は、関節修復と人工骨に分けられます。その他、歯槽骨修復や歯科用陶材、人工心臓弁、軽皮デバイスなどがあります。これらは、セラミックスの硬さと、生体組織に対する親和性の高さを利用しています。とくに、骨に対して親和性の高い材料があります。

3 関節を修復するセラミックスバイオマテリアル

表1 代用的なセラミックス系バイオマテリアル

関節修復	アルミナ (Al_2O_3)
	ジルコニア (ZrO_2)
	金属へのハイドロキシアパタイトコーティング
骨充填	ハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}_2)$)
	リン酸三カルシウム ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)
	リン酸三カルシウムペースト
	炭酸カルシウム (CaCO_3)
	バイオガラス ($\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$)
	結晶化ガラス Cerabone A-W ($\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{CaF}_2$)
	結晶化ガラス Ceravital ($\text{Na}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$)

関節の代替に用いられる関節摺動用のセラミックス系バイオマテリアル材料は、生体と材料間の相互作用がほとんどない生体不活性セラミックス（Bioinert material）が使用されています。不活性材料であるが、生体内に埋植された材料は、生体によって異物と認識されます。これをカプセル化と称し、材料は線維性皮膜で覆われます。ラットの皮下に埋植したハイドロキシアパタイトのカプセル化を図1に示します。細胞による食作用で材料が分解されない場合は、このように線維性皮膜でカプセル化されます。この場合、細胞の食作用のみでは分解されないほど材料が大きいので、周囲の骨組織から材料を隔離するためにカプセル化を生じます。すなわち、生体の防御反応を意味します。

生体不活性セラミックスの代表的なセラミックスは、アルミナ (Al_2O_3) とジルコニア (ZrO_2) セラミックスです。これら材料は化学的に安定で、耐摩耗性に優れてい

[†] 原稿受理 平成26年4月17日 Received Apr. 17, 2014 ©2014 The Society of Materials Science, Japan

* 正会員 上智大学 理工学部 機能創造理工学科 〒102-8544 千代田区紀尾井町

Department of Engineering and Applied Science, Faculty of Science and Technology, Sophia University, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8544.

** 正会員 長岡技術科学大学大学院システム安全系 〒940-2188 長岡市上富岡町

Dept. of System Safety, Nagaoka University of Technology, Kamitomioka-cho, Nagaoka 940-2188

図1 線維性皮膜で覆われたアパタイトセラミックス

います。骨組織と直接接触する部位での適用ではなく、関節摺動部（面）で使います。セラミックスの優れた耐摩耗性は、金属や高分子材料にはない特徴です。

3・1 アルミナ、ジルコニアセラミックス

図2に人工股関節の例を示します¹⁾。間接軟骨が磨り減ったり、骨頭が損傷したり、頸部骨折などを患った最終的な治療に、人工股関節置換術（THA: Total Hip Arthroplasty）があります。イギリスの Charnley²⁾は、THA 摺動面の摩耗を低減させる素材に、テフロンを用いたライナ（ソケットまたはカップ）とステンレス鋼の骨頭を用いました（1958 年）。THA を異種材で実施した初めての症例でした。しかし、術後早期にテフロンは摩耗し、その摩耗粉による異物反応でインプラント周囲の骨溶解や破損、弛みなどの不具合が生じました。その後（1960 年）Charnley は、当時開発された高密度ポリエチレン（HDP: High Density Polyethylene）に着目し、Charnley 自身の皮下にテフロンとポリエチレンを埋植して HDP の生体反応のないことを確認しました。これにより、1962 年からライナを HDP に変更した Charnley 型 THA は画期的な成功を収め、1970 年代から全世界に広まりました。また、Charnley は関節摺動時の摩擦で発生するトルクを小さくするために骨頭径を 13/8 インチ（約 41mm）から 7/8 インチ（約 22mm）まで小さくし、ライナと骨との界面せん断力を低減させました³⁾。骨頭材料も、ステンレス合金からコバルトクロム合金に変更しました。骨頭径を小さくしてライナとの固定性を安定にただけでなく、1 サイクルあたりの摺動距離を大骨頭径に比較して小さくしました。このことは、HDP の体積摩耗率を低減させる大きな功績です⁴⁾。現在の人工関節の多くは、Charnley 型 THA の概念が原型です⁵⁾。

セラミックスに話題を戻します。テフロンの摩耗や、

図2 人工股関節の例（ナカシマメディカル（株）ホームページより引用・改変¹⁾）

その摩耗粉による異物反応でインプラント周囲の骨溶解による破損や弛みの問題に対して、ソケットにアルミナセラミックスを用いた THA が 1971 年にフランスの Pierre Boutin により開発されました^{6), 7)}。すなわち、アルミナセラミックスの高硬度と耐食性に着目しました。ソケットと骨頭の表面は、長期にわたり平滑な状態を維持します。現在では、ソケットに超高分子量ポリエチレン（UHPE または UHMWPE: Ultra High Molecular Weight Polyethylene）が用いられ、骨頭のみをアルミナセラミックスにした THA が行われています。高硬度と高強度の特性を得るためには、結晶粒径の微細化や不純物の低減化が必要です。また、焼結時に生じる粒成長の抑制に、酸化マグネシウムの添加などの工夫がなされています。

ジルコニアセラミックスも骨頭に使用しています。ジルコニアセラミックスはアルミナセラミックスに比較して硬さは劣るが、破壊じん性に優れています。ジルコニアセラミックスは、焼結後の冷却過程で正方晶から単斜晶へ体積変化を伴う相転移を生じるため、材料にき裂が発生します。そこで、室温下でのジルコニアの結晶構造の安定化に、イットリア（ Y_2O_3 ）やセリア（ CeO_2 ）を添加した部分安定化ジルコニアセラミックスを使用しています。また、体液環境下で強度劣化を生じる低温劣化も懸念されています⁸⁾。

3・2 関節摺動用セラミックスバイオマテリアルの力学特性

セラミックスは、金属に比べて高硬度、電気絶縁性であるため電気化学的な腐食反応は生じない高耐食性の特徴があります。ここで言う高耐食性とは、生体親和性に優れるという意味合いもあります。関節摺動用セラミックスバイオマテリアルは、これらの特徴を最大限に活かしています。一方、セラミックスの欠点である「もろさ（脆さ）」については、多くの課題があります。一般に金属材料や高分子材料に比べて、弾性率は高いが破断ひずみが小さいため、ぜい性破壊を生じます。多結晶体では、試料中に存在する欠陥やき裂の成長が破壊に影響します。すなわち、セラミックスの破壊は、表面キズや内部き裂、粒子サイズや分布、純度や不純物の偏析などに極めて敏感です。このような「もろさ」が、関節摺動部への積極的な適用に慎重な現状もあります。破壊じん性の向上を達成する強靱化セラミックスの創製、き裂の発生や進展を抑制する機能や機構が必要とされています。

3・3 次世代の関節摺動用セラミックスバイオマテリアル

セラミック オン セラミックの THA は、1970 年代に Pierre Boutin により導入されました。すなわち、優れた潤滑性能により耐摩耗性と摩耗粉の生物学的活性の低さに着目し、若年層に対しても使用されるようになりました。この考え方は現在でも同様です。しかしながら、1~20% 程度の頻度による軋音または異常音（Squeaking）が報告されており、長期経過による破損が危惧されています。

しかし、かかる発生頻度はデバイスによるバラツキが大きく、早期の破損や再置換には至らない報告もあります⁹⁾。1970年代のセラミック オン セラミックのTHAの破損は1%でした。現在では0.01%以下という報告¹⁰⁾や、0.004%まで低下している報告もあります^{11), 12)}。使用したアルミナ粉末の粒径は4.5 μm でしたが、1990年代では1.8 μm まで細粒化されています。

近年では、アルミナセラミックスとジルコニアセラミックスを混合して強度を向上したセラミックスがCeramTec社より製品化(BIOLOX®delta)され、欧米および国内で広く使用されています¹³⁾。この製品は、アルミナセラミックスが体積比で81.6%、ジルコニアセラミックスが17%で、アルミナの平均粒径が0.560 μm のナノ複合材料と発表されています。ジルコニアセラミックスを添加することで、アルミナセラミックス単体の平均粒径1.75 μm (BIOLOX®forte 1995年発売)に比べると半分以下に抑制されています。力学特性についても、4点曲げ強度は631MPaが1384MPaに、破壊じん性 K_{IC} は3.2MPa $\cdot\text{m}^{1/2}$ が6.5 MPa $\cdot\text{m}^{1/2}$ に向上しています¹⁴⁾。

セラミック オン セラミックのTHAは、インプラントの設置がより厳密であり、設置で生じたキズは破損に繋がります。第二相粒子(ジルコニアセラミックス)の添加は、き裂伝ば抑制や破壊エネルギーを吸収などの強化メカニズムが有効に発揮しています。材料特性が向上したBIOLOX®deltaは、人工股関節よりも複雑な摺動面を必要とする人工膝関節で、セラミックコンポーネントの製造を可能にしています¹³⁾。セラミックス人工膝関節は、摩耗率の低下やアレルギー反応のリスクの抑制に寄与し、人工膝関節の大幅な寿命の増加が期待されています。今後、歯科用製品にも使用可能なコンポーネントの開発に有効な技術です。

4 骨を修復するセラミックスバイオマテリアル

体内で骨と長期にわたり接触する人工骨は、高い親和性を維持しながら周囲の骨と結合します。1971年に米国のHenchらが、異物反応を示さず骨と結合するガラス材料の報告をしました¹⁵⁾。無機ガラスでも生理学的に活性な反応を示す材料があることを発見し、人工骨の開発および革命に大きく貢献しました。Henchらは、このガラスをバイオガラス(Bioglass)と称しました。そして、骨と結合できる材料を生体活性材料(Bioactive materials)と名付けました。

骨と結合する性質は、骨結合性(Bone-bonding)と称します。骨と結合する材料の表面に新生骨が形成する現象を骨伝導性(Osteoconductivity)と称します。骨と結合するセラミックスの代表は、ハイドロキシアパタイト(HAp: Hydroxyapatite)焼結体です。初期の人工骨は、Henchらの研究開発が基礎であったこともあり、結晶化ガラスも人工骨に使用していました。

骨を修復する代表的なセラミックスを表2に示します。生体活性セラミックスは、骨と異物反応を生じることなく強固に骨と結合します。代表的なセラミックスはHApです。自家骨移植で切除された腸骨への補填や、突発的な圧迫骨折で損傷した椎体への補填に使用します。また、体内で徐々に分解・吸収するセラミックスがあります。骨結合を目的とする残存型のHApとは異なり、生体内で吸収される特徴があります。これを、生体吸収性セラミックスと称し、 β リン酸三カルシウム(β -TCP)や炭酸カルシウムなどがあります。

表2 関節摺動部や骨を修復するための代表的なセラミックス

生体活性セラミックス	ハイドロキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)
	バイオガラス($\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$)
	Cerabone A-W ($\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{CaF}_2$)
生体吸収性セラミックス	リン酸三カルシウム($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)
	炭酸カルシウム(CaCO_3)
生体不活性セラミックス	アルミナ(Al_2O_3)
	ジルコニア(ZrO_2)

4-1 人工骨用セラミックスバイオマテリアル：ハイドロキシアパタイト

ヒトの骨成分は、無機物質のハイドロキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: HAp: Hydroxyapatite)が70~80%と、有機物質のコラーゲン(Collagen)が30~20%、各種細胞が数%の割合です。骨組織は、骨芽細胞による骨形成と、破骨細胞による骨分解のバランスを維持しています。これをリモデリングと称します。このバランスが崩れると、骨粗しょう症やリウマチなどの疾患になります。

代表的なリン酸カルシウム系化合物を表3に示します¹⁶⁾。HApはpHが中性付近で最も溶解度が小さく、体内で最も溶けにくいリン酸カルシウムです。人工骨のHApは、化学量論組成に基づき焼結して安定に製造・供給されています。HApの構成成分は、骨の成分以外は含まれておらず、体内で毒性を示すイオン溶出はありません。日本白色家兎の頸骨近位部にHApをインプラントした様子を図3に示します¹⁷⁾。レントゲンから、インプラントしたHApが鮮明に確認されます(図3(a))。ヘマトキシリン・エオジン(HE: Hematoxylin-Eosin)染色した切片標本から、線維性皮膜を介さずに、周囲の骨と結合している様子がわかります(図3(b))。臨床では、症例に応じてHApを使用しています。緻密体や多孔体はスパーサーとして、顆粒状は自家骨との混合で使用しています。次号の講座では、有機高分子材料との複合材料^{18), 19)}としての利用を紹介します。

4-2 人工骨用セラミックスバイオマテリアル：リン酸三カルシウム

表 3 代表的なリン酸カルシウム系化合物の種類¹⁶⁾

化合物名(略称)	化学式	Ca/Pモル比	溶解度積 K_{sp} (37°C)
リン酸水素カルシウム無水和物(DCPA)	CaHPO_4	1.00	9.55×10^{-8}
リン酸水素カルシウム二水和物(DCPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.00	2.34×10^{-8}
リン酸八カルシウム(OCP)	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33	2.51×10^{-99}
α -リン酸三カルシウム(α -TCP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50	3.16×10^{-26}
β -リン酸三カルシウム(β -TCP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50	3.16×10^{-30}
ハイドロキシアパタイト(HAp)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1.67	6.30×10^{-118}
リン酸四カルシウム(TTCP)	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	2.00	—

(a) レントゲン写真 (b) インプラント断面
図 3 ウサギの頸骨に HAp をインプラントした様子¹⁷⁾

リン酸三カルシウム (TCP: Tricalcium phosphate) は、インプラント後の体液との反応で、分解・吸収して周囲の骨に置換します。体液環境下での TCP の溶解度は HAp よりも大きく、時間と共に分解・吸収して骨に置換します。TCP の主な結晶構造には、低温安定相の β -TCP と高温安定相の α -TCP があります。水溶液に対する溶解度は、 β -TCP よりも α -TCP のほうが大きく、共に線維性組織を介さずに、材料周囲(表面)から時間と共に骨に置換します²⁰⁾。生体吸収性セラミックスの分解・吸収に必要な要素に、細胞が活発に作動できる足場創りがあります。すなわち、材料内部に細胞が入り込みやすい組織構造、つまり、多孔構造の設計と細胞との関係を見出すことが重要です。概ね、 α -TCP の骨補填材を多孔構造で設計し、提案しています。同材は、薬剤を担持する多孔 (10 μm) と、細胞による分解・吸収に必要な侵入多孔 (250 μm) を有しています²¹⁾。多孔体は、手術現場で必要な大きさに加工できる利点があります。

この他、注射器などで骨欠損部に注入する、自己硬化型のペースト状 α -TCP 人工骨(骨補填材)があります²²⁾。 α -TCP が主で、リン酸カルシウム系化合物との複合粉末で固化するリン酸カルシウムペーストです²³⁾。硬化速度の調整に、リン酸水素カルシウムやリン酸四カルシウムなどを添加します。加えて、ペースト状態の調整に、コンドロイチン硫酸ナトリウムを添加します。

体内で永久的に残存する HAp は、ぜい性破壊の問題を抱えた状態で使用しています。したがって、ぜい性破壊に対する十分な対策や材料設計が必要となります。これに対して、時間と共に分解・吸収して骨置換するリン酸三カルシウムなどは、ぜい性破壊の問題を重視する必要はありません。したがって、生体吸収性能を付与した

セラミックス人工骨(骨補填材)の開発は、“ぜい性”を克服する指針になります。自家骨に置換することからも、分解・吸収能型の人工骨の研究開発が進むと考えます。

5 人工関節を骨固定するためのアパタイトの利用

Neo らは、ガラスや結晶化ガラスの表面構造を調べた結果、骨に類似したアパタイトの形成を確認しました²⁴⁾。骨類似アパタイトを形成する能力の有無を判断する擬似体液があります。SBF (Simulated Body Fluid) と称され、細胞やタンパクを含まない溶液で、無機イオン濃度をヒトの血漿に等しくなるよう調整します²⁵⁾。代表的な SBF の化学成分を表 4 に示します。SBF の作製は、液温 36.5°C でトリス緩衝剤を用いて、pH を 7.25 や 7.4 に調整します²⁶⁾。SBF の意義は、骨類似アパタイトの形成能の評価できることです。すなわち、骨類似アパタイトが形成する材料は、インプラント後のその表面にかかる形成を示唆しています。つまり、骨と結合する可能性の高さを意味し、生体活性材料を骨欠損部にインプラントした表面と一致します。一方、金属系インプラント材料の生体不活性材料は、骨との結合能はありません。骨と結合する材料開発は、その表面に骨類似アパタイトが形成する材料設計を行うことです。この概念を利用した技術が、アルカリ加熱処理法²⁷⁾です。

5.1 アルカリ加熱処理技術を適用したセメントレス人工股関節への生体活性アパタイトの付与

金属系人工関節を生体骨に固定する方法には、術中に生体用のセメントを埋入部に埋め込んで固定するタイプと、これを用いないセメントレスタイプがあります。近年では、セメントレスタイプの症例が増加傾向にあります。京セラメディカル製のセメントレス人工股関節 AHFIX® Q System – Alkali and Heat Treatment – は、ポーラス層のステム表面にアルカリ加熱処理技術を適用しています。アルカリ加熱処理技術とは、生体不活性のチタン系金属に生体活性能を付与する表面化学処理です²⁸⁾。チタン系金属を水酸化ナトリウム水溶液に浸漬後、大気中で加熱処理を行うことで、チタン酸ナトリウムを含む生体活性表面層が形成します(図 4)^{30), 31)}。この状態でインプラントすると、体液との反応で自然発生的に骨類似アパタイトをその表面に形成し、術後早期に骨固定が得られます。

5.2 チタン系金属材料へのハイドロキシアパタイトの薄膜コーティングインプラント

予め HAp 薄膜をチタン表面に成膜したインプラントがあります。多くの HAp の成膜は、プラズマ溶射法が実用されています^{32), 33)}。プラズマ溶射法の概略図を図 5 に示します³⁴⁾。プラズマの最高温度は 10000°C 以上にも達するので、HAp の熱分解により結晶構造が変化し、密着強度が低下します。HAp は、低結晶性の非晶質リン酸カルシウム (Amorphous Calcium Phosphate : ACP) や TCP に遷移します。そのため、溶射を真空チャンバーを用い、減

圧した雰囲気中で溶射を行う減圧プラズマ溶射があります。チタン基材にプラズマ溶射で HAp を成膜した断面の様相を図 6(a)に、同基材と同種のチタンをプラズマ溶射した後に HAp をプラズマ溶射した 2 層コーティングで密着力を高めた様相を図 6(b)に示します³⁵⁾。膜厚は数 10～200 μm 程度が多く、密着性や密着強度も様々で、それらの統一的な試験方法が求められています³⁶⁾。プラズマ以外の成膜法に、酸素燃焼ガスを用いる高速フレイム溶射法 (HVOF: High Velocity Oxygen Fuel) があります。溶射粉末の飛行速度がプラズマ溶射よりも高いため、密着性

や緻密さが高まります。HAp の結晶性を維持するために、HAp 粒子を溶融せずに高速衝突させるコールドスプレー法があります。これらの手法は、溶射便覧などに詳細に記載されています³⁴⁾。その他、微粒子を常温で噴射し成膜するパウダージェットデポジション法³⁷⁾、スパッタ法³⁸⁾などの研究がなされています。これらセメントレスでインプラントする HAp がコーティングされたチタン系金属は、HAp と骨との良好な初期固定性が得られる一方で、長期間インプラント後の HAp のはく離が問題視されています。金属系材料への生体活性の付与技術や表面改質に関する研究開発が、今後も活発に行われると考えます。

表 4 擬似体液 (SBF) とヒト血漿の無機イオン濃度

Ion	(mol $\cdot\text{m}^{-3}$)								
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁻	SO ₄ ²⁻	other
SBF	142.0	5.0	2.5	1.5	147.8	4.2	1.0	1.0	100(Tris)
Blood plasma	142.0	5.0	2.5	1.5	103.0	27.0	1.0	0.5	-

Tris: Tris-hydroxymethyl - aminomethane

(a) 模式図 (傾斜構造) (b) SBF 浸漬後の骨類似アパタイトの析出の様子

図 4 アルカリ加熱処理したチタン合金を SBF 環境下に浸漬した後の表面の様相³¹⁾

図 5 プラズマ溶射の模式図³⁴⁾

(a) Ti 基材+HAp (b) Ti 基材+Ti + HAp
図 6 チタン基材にプラズマ溶射で HAp 薄膜をコーティングした断面観察の様子³⁵⁾

6 結 言

本講では、医療用セラミックスの基本的な特性を、生体不活性材料と生体活性材料に分けて述べました。前者では、人工関節摺動用材料としてアルミナとジルコニアセラミックスについて述べました。加えて、ナノ複合材料の開発および実用に向けた次世代の関節摺動用セラミックスを解説しました。複合材料の利点を活かした様々な関節部位への適用は、患者への高い活動性を提供でき、QOL の向上に寄与すると期待されます。

次に、骨結合型の HAp 人工骨、生体吸収型の TCP 人工骨について述べました。そして、生体活性材料の骨組織との結合機構について述べました。これら材料は、自家骨移植の代替あるいは、自家骨移植との併用で臨床応用しています。自家骨のリモデリングで新生骨に置換する β -TCP は、骨欠損を早期に修復・再生する材料として主流になりつつあります。

SBF 環境中で生成する骨類似アパタイトは、生体活性に乏しい金属系バイオマテリアルの表面改質技術の設計指針となり、新材料の開発に大いに貢献します。

参 考 文 献

- 1) <http://www.medical.nakashima.co.jp/>
- 2) Edited by H. Iida, "Orthopaedic surgery and traumatology", Orthopaedic surgery and traumatology, Vol.50, No.11, pp.1178-1374 (2007) KANEHARA & CO., LTD.
- 3) J Charnley, "Arthroplasty of the hip. A new operation" Lancet, Vol. 277, No.7178, pp.1129-1132 (1961).
- 4) T. P. Schmalzried and J. J. Callaghan, "Current Concepts Review - Wear in total hip and knee replacements", J Bone Joint Surg Am, Vol.81, No.1, pp.115-136 (1999).
- 5) N. Sugano, "Jinkoukansetsu no rekishi to jinkoukokansetsu saishin dezaian konseputo", Jinko Zoki, Vol.40, No.1, pp.52-56 (2011).
- 6) E. Yeung, P. T. Bott, R. Chana, M. P. Jackson, I. Holloway, W. L. Walter, B. A. Zicat and W. K. Walter, "Mid-term results of third-generation alumina-on-alumina ceramic bearings in cement-less total hip arthroplasty: A Ten-Year Minimum Follow-up", Bone Joint Surg Am, Vol.94, No.2, pp.138-144 (2012).

- 7) M. Hamadouche, P. Boutin, J. Daussange, M. E. Bolander and L. Sedel, "Alumina-on-alumina total hip arthroplasty : A minimum 18.5-year follow-up study", *J Bone Joint Surg Am*, Vol.84, No.1, pp.69-77 (2002).
- 8) N. Hisamori, A. Nozue and Y. Kimura, "Correlation between mechanical properties and microstructure of phase transformation of zirconia ceramics by in high temperature and high pressure water environment", *Transactions of the Japan Society of Mechanical Engineers Series A*, Vol.67, No.657, pp844-851 (2001).
- 9) G Willmann, "Ceramic acetabulum for hip endoprotheses", *Rev Biomed Technol (Berlin)* Vol.45, No.12, 370-376 (2000).
- 10) J. C. Keurentjes, R. M. Kuipers, D. J. Wever and B. W. Schreurs, "High incidence of squeaking in THAs with alumina ceramic-on-ceramic bearings", *Clin Orthop Relat Res*, Vol.466, No.6, pp1438-1443 (2008).
- 11) G. Willmann, "Ceramic femoral head retrieval data", *Clin Orthop Relat Res*, 379, pp22-28 (2000).
- 12) N. W. Capello, J. A. D'Antonio, J. R. Feinberg, M. T. Manley and M. Naughton, "Ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty : Update", Vol. 23, No. 7, pp39-43 (2008).
- 13) <http://www.ceramtec.jp/biolox/>
- 14) http://www.ceramtec.com/files/mt_biolox_delta_jp.pdf
- 15) L. L. Hench, R. J. Splinter, W. C. Allen and T. K. Greenlee, "Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials", *J Biomed Mater Res*, Vol.5, No.6, pp117-141 (1971).
- 16) Edited by Y Yoshikawa, "The development of artificial joints - from the history to future prospects -", pp.216-223 (2013) NIHON IGAKUKAN.
- 17) N. Hisamori, M. Kimura, K. Takai, H. Morisu and M. Matsumoto, Y. Toyama, "Fabrication of bone like composites material and evaluation of its ossiferous ability, Orthopaedic ceramics implants", Vol.23/24, pp.85-94 (2003/2004).
- 18) N. Hisamori and Y. Hagihara, "Development of bone-like composites material and its properties", *Key Engineering*, Vol.353-358, pp.2219-2222 (2007).
- 19) N. Hisamori, K. Yoshida and Y. Hagihara, "Development of collagen added apatite and calcium phosphate bone cement composites material and its characteristics", *Orthopaedic ceramic implants*, Vol.25, pp.37-45 (2005).
- 20) M. Neo, M. T. Nakamura, C. Ohtsuki, T. Kokubo and T. Yamamuro, "Apatite formation on three kinds of bioactive material at an early stage in vivo: a comparative study by transmission electron microscopy", *J Biomed Mater Res.*, Vol.27, No.8, pp.999-1006 (1993).
- 21) C. Ohtsuki, M. Kamitakahara and T. Miyazaki, "Review, Bioactive ceramic-based materials with designed reactivity for bone tissue regeneration" *Journal of the Royal Society Interface*, Vol.6, S349-S360 (2009).
- 22) N. Hisamori, "Preparation of Collagen Containing Calcium Phosphate Artificial Bone for Defect Filling", *Journal of the Society of Inorganic Materials, Japan*, Vol.16, No.339, pp.112-117 (2009).
- 23) S. Takagia, L. C. Chowa and K. Ishikawa, "Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements", *Biomaterials*, Vol.19, No.17, pp.1593-1599 (1998).
- 24) M. Neo, S. Kotani, Y. Fujita, T. Nakamura, T. Yamamuro, Y. Bando, C. Ohtsuki and T. Kokubo, "Differences in ceramic-bone interface between surface-active ceramics and resorbable ceramics: A study by scanning and transmission electron microscopy", *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol.26, No.2, pp.255-267 (1992).
- 25) T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, "Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W³", *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol.24, No.6, pp.721-734 (1990).
- 26) A. Oyane, H. M. Kim, T. Furuya, T. Kokubo, T. Miyazaki and T. Nakamura, "Preparation and assessment of revised simulated body fluids" *Journal of Biomedical Materials research Part A*, Vol.65A, No.1, pp.188-195 (2003).
- 27) N. Hisamori, "Introduction of Biomaterials for Beginners - I : Present Condition of Biomaterials and Its Application-", *Journal of the Society of Materials Science, Japan*, Vol.63, No.5, pp.417-423 (2014).
- 28) T. Kokubo, F. Miyaji, H. M. Kim and T. Nakamura, "Spontaneous formation of bonelike apatite layer on chemically treated titanium metals", *Journal of the American Ceramic Society*, Vol.79, No.4, pp.1127-1129 (1996).
- 29) T. Kokubo, H.-M. Kim, M. Kawashita and T. Nakamura, "REVIEW Bioactive metals: preparation and properties", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol.15, No.2, pp.99-107 (2004).
- 30) H. M. Kim, T. Himeno, M. Kawashita, J. H. Lee, T. Kokubo and T. Nakamura, "Surface potential change in bioactive titanium metal during the process of apatite formation in simulated body fluid", *Applied Physics Letters*, Vol.67A, No.4, pp.1305-1309 (2003).
- 31) N. Hisamori, Y. Maruyama and K. Takai, "Improvement in fracture resistance and microstructure of bone-like apatite coating on titanium alloys by alkali treatment", *Journal of the Society of Materials Science, Japan*, Vol.53, No.1, pp.101-107 (2004).
- 32) M. Inagaki and T. Kameyama, "2. Biomaterial Coatings Using Plasma Processing", *Journal of plasma and fusion research*, Vol.83, No.7, pp.595-600 (2007).
- 33) R. B. Heimann, "Thermal spraying of biomaterials", *Surface & Coatings Technology*, Vol.201, pp.2012-2019 (2006).
- 34) Japan Thermal Spray Society, ed., "Thermal Spray Technology Handbook" (2010) Japan Thermal Spray Society.
- 35) T. Laonapakul, Y. Otsuka, R. A. Nimkerdphol, and Y. Mutoh. "Acoustic emission and fatigue damage induced in plasma sprayed hydroxyapatite coating layer". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol.8, pp.123-133 (2012).
- 36) N. Hisamori, "Interface strength evaluation method of medical metal material with thin-film coating", *Mechanical Engineering Conference 2013 Japan (MECJ-13)*, CD-ROM, F041004 (2013) The Japan Society of Mechanical Engineers.
- 37) K. Sasaki and T. Kuriyagawa, "Caries treatment procedure based on nano-precision mechanical manufacturing", *Journal of Japanese Society for Biomaterials*, Vol.24, No.4, pp.244-250 (2006).
- 38) K. Ueda, T. Narushima, T. Goto, T. Katsube, H. Nakagawa, H. Kawamura and M. Taira, "Evaluation of calcium phosphate coating films on titanium fabricated using RF magnetron sputtering" *Materials transactions* Vol.48, No.3, pp.307-312 (2007).